



# Farmacotherapie tijdens zwangerschap

*“Teratogeniteit en farmacokinetiek”*

Midas Mulder, ziekenhuisapotheker

19-03-2024

# Effecten van geneesmiddelen bij zwangerschap

1. Hoe groot is de kans op aangeboren afwijkingen indien een zwangere in het eerste trimester van de zwangerschap **niet** is blootgesteld aan bekende teratogene invloeden?



2. Hoe groot is de kans op aangeboren afwijkingen indien een zwangere in het eerste trimester van de zwangerschap **met enige regelmaat mycofenolaatmofetil-tabletten** slikte vanwege een autoimmuun hepatitis?

# Effecten van geneesmiddelen bij zwangerschap

Mycofenolaat mofetil



Thalidomide



# Thalidomide drama

- + 1956 Contergan ® (Duitsland)
- + 1958 Distaval ® (UK, Australië)
- Softenon ® (Nederland)

+ Ongeveer 12.000 ernstige misvormde kinderen.

+ Heeft de geneesmiddelenwereld fundamenteel veranderd.

→ Registratie van nieuwe geneesmiddelen verscherpt

→ Meldsystemen voor bijwerkingen opgezet

## THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1·5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ('Distaval') during pregnancy, as an anti-emetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

Hurstville, New South Wales.

W. G. McBRIDE.

\*\*\* In our issue of Dec. 2 we included a statement from the Distillers Company (Biochemicals) Ltd. referring to "reports from two overseas sources possibly associating thalidomide ('Distaval') with harmful effects on the foetus in early pregnancy". Pending further investigation, the company decided to withdraw from the market all its preparations containing thalidomide.—ED.L.

McBride, Lancet, 1961

# Thalidomide drama

- + Dierexperimentele gegevens zijn zeer beperkt te extrapoleren naar de mens.
- + Thalidomide (Softenon) slechts bij enkele diersoorten teratogeen in zeer hoge doseringen.
- + Corticosteroiden daarentegen zijn teratogeen bij dieren, maar bij de mens is daar geen enkele aanwijzing voor.



## Leerdoelen

- + Teratogeniteit: tijdens conceptie, organogese en verdere ontwikkeling
- + Verschillen farmacokinetiek volwassene/moeder, ongeboren kind, rol placenta
- + De MDL-patient en zwangerschap

Teratogeniteit

Farmacokinetiek

MDL & zwangerschap

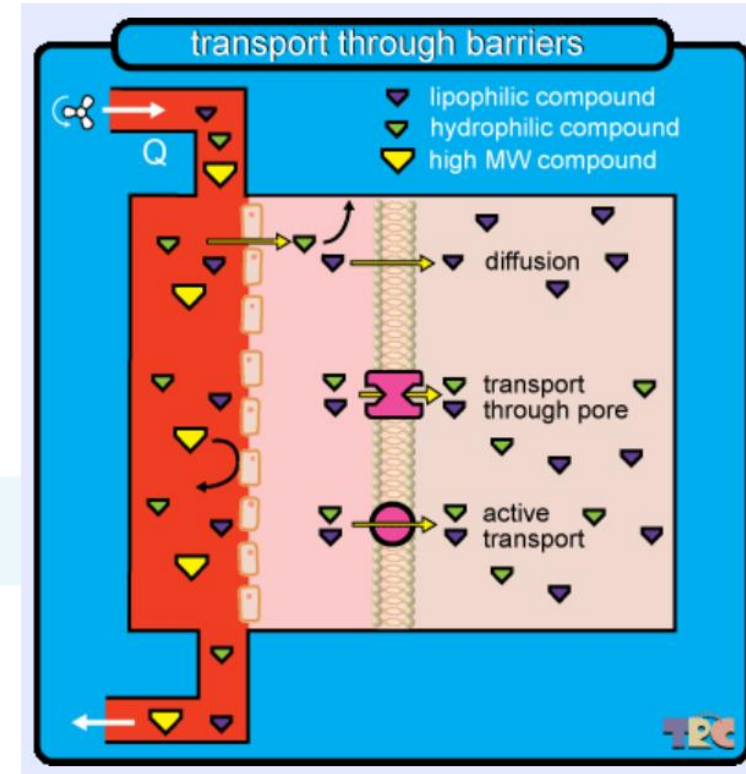
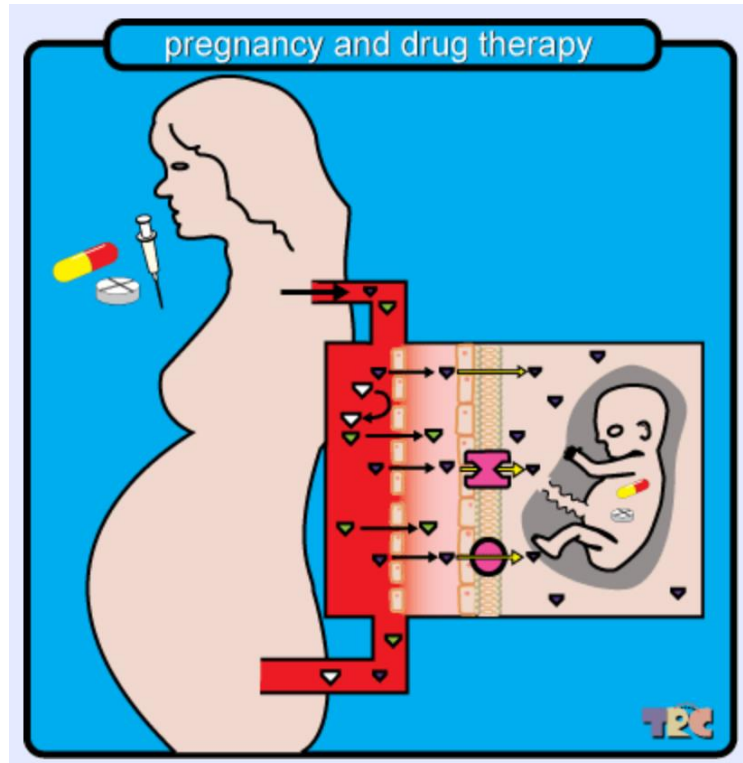
Inhoud

Deel 1

Deel 2

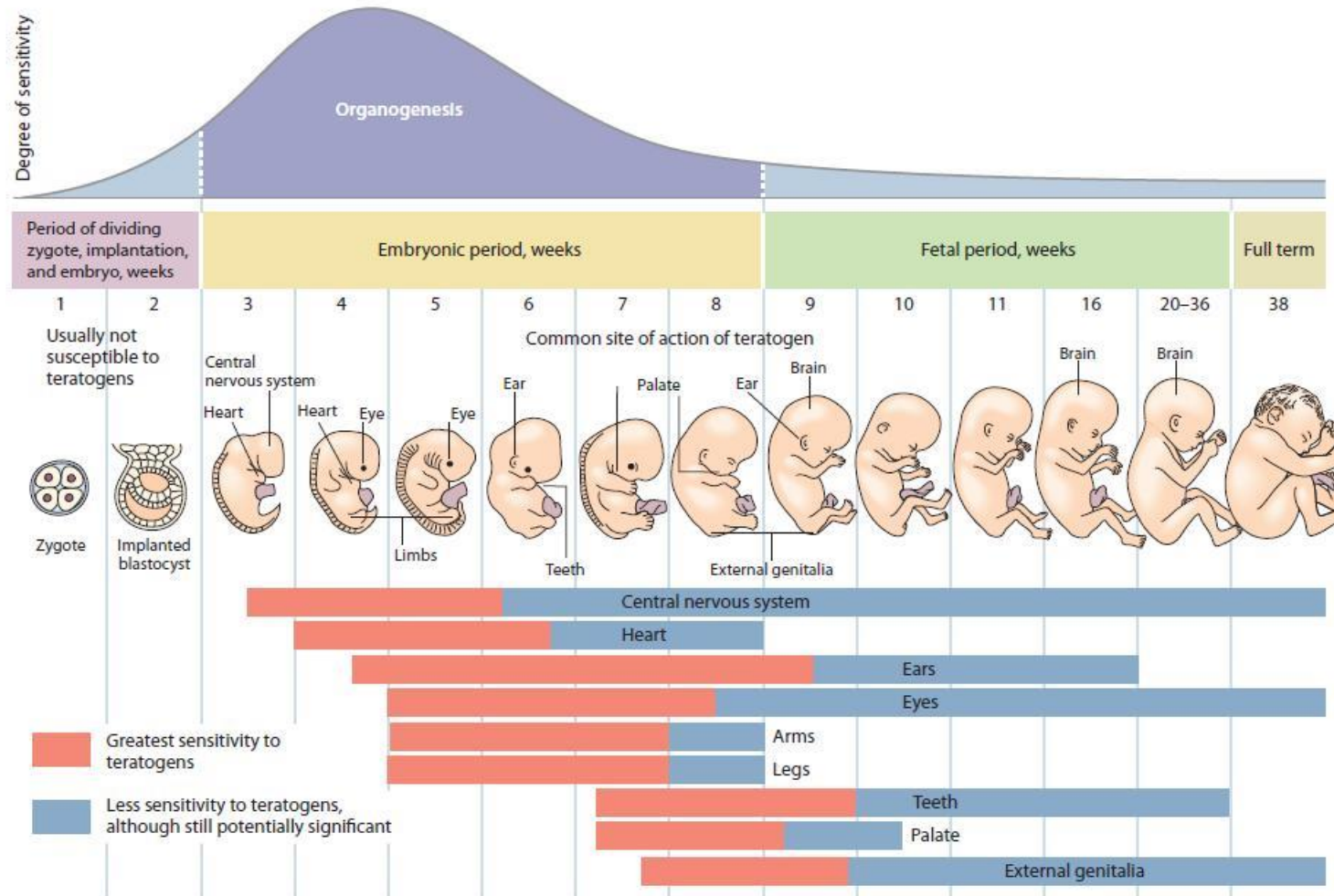
Deel 3

# Placenta werd vroeger als een effectieve barrière beschouwd





# Teratogeniteit tijdens organogenese



DOI: 10.5772/intechopen.92580

# Teratogeniteit voor conceptie en tijdens organogenese

+ Sommige geneesmiddelen zijn schadelijk als ze lang voor de conceptie zijn gebruikt.

- Acitretine (anti-psoriasismiddel) opgeslagen in vetweefsel waarna het langzaam vrij komt. (tot 2 jaar na staken!)
- Cytostatica ivm beschadiging genetisch materiaal in eikel / sperma

Tabel Geneesmiddelen die vermoedelijk of bewezen schadelijk zijn tijdens zwangerschap

Geneesmiddel	Afwijking
ACE-remmers	Verlengd nierfalen in neonaten, verminderde schedel ossificatie, renale tubulaire dysgenese
Anorganische jodiden	Hypothyreoïdie en struma
Anticholinergica	Neonatale meconium ileus
Anticonvulsiva (valproïnezuur, carbamazepine, phenobarbital, phenytoïne)	Groeiretardatie en neurale-buisdefecten
Coumarines (acenocoumarol, phenprocoumon, warfarine)	Embryopathie, doodgeboorte, bloeding, CZS-defecten
Cytostatica	CZS- en ledemaat-afwijkingen, secundaire tumoren

Hormonen (di-ethylstilbestrol)

Vaginakanker en andere afwijkingen aan de geslachtsorganen

Lithium

Hartafwijkingen

Misoprostol

Moebius-syndroom

NSAID's

Vernauwing van de ductus arteriosus, necrotiserende enterocolitis

Ovulatie-inducerende geneesmiddelen (clomifeen)

Mogelijk cardiovasculaire of neurale-buis defecten

Psychofarmaca

Ontwenningverschijnselen bij het kind wanneer het geneesmiddel aan het eind van de zwangerschap werd genomen

Retinoïden en hoge doseringen vitamine A

CZS, cardiovasculaire en andere defecten

Tetracyclines

Afwijkingen aan tanden en bot

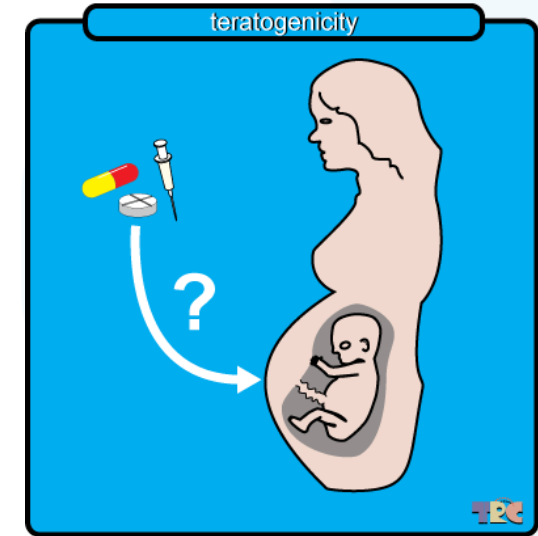
Thalidomide

Focomelie, hart- en oorafwijkingen

# Uitkomsten van geneesmiddelgebruik tijdens de zwangerschap

## + Uitkomsten

- Alles goed
- Teratogeniteit (misvorming)
- Foetotoxiciteit (bv groeivertraging, gedragsstoornis)
- Farmacologisch effect in neonat (bijv. bradycardie)



## + De kans op een effect wordt bepaald door:

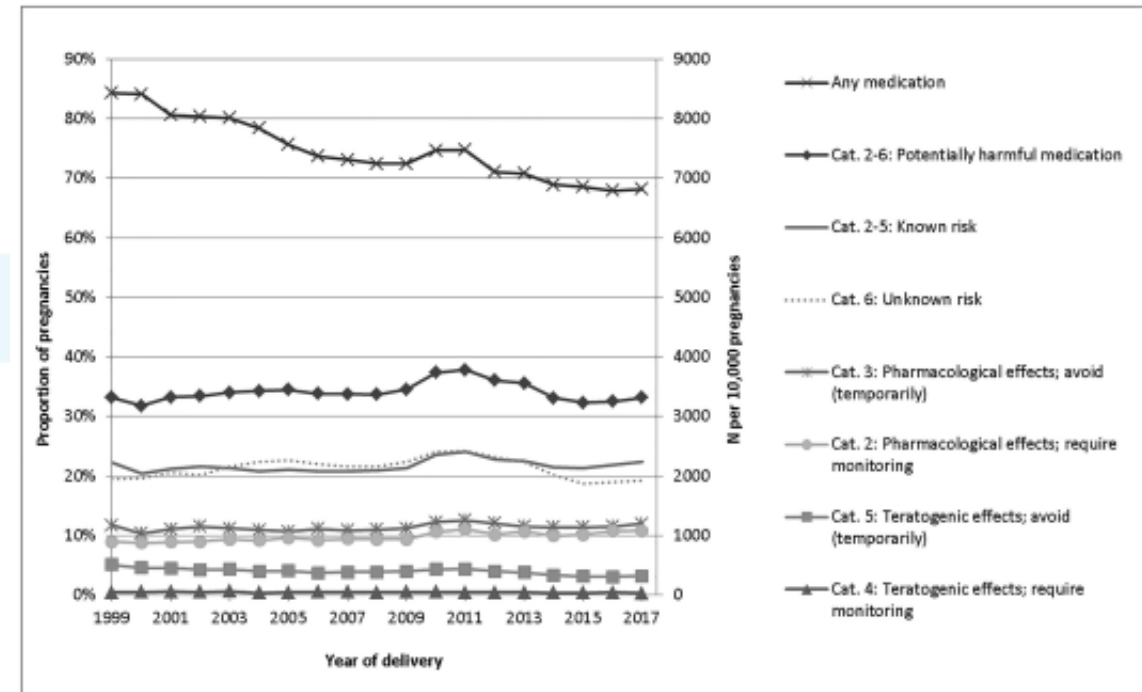
- De aard van het middel
- De dosering
- Aanvangst tijdstip: tot ongeveer 10 weken morfologische afwijkingen, vanaf ongeveer 10e week functionele beschadigingen
- De duur van de behandeling

# Geneesmiddelgebruik tijdens zwangerschap in Nederland

- + Cohort studie tussen 1999 en 2017 bij 487.122 zwangeren
- + Combinatie van de Perined database & PHARMO database
- + Geneesmiddelen gebruik 40 weken voor tot 40 weken na bevalling in kaart gebracht

## Resultaten

- + 73% van de zwangeren gebruikte tenminste 1x een (recept)geneesmiddelen
- + 34% potentieel schadelijk (met name preconceptie)
- + Vooral geneesmiddelen met onbekende risico's in gebruik



# Geneesmiddelgebruik tijdens zwangerschap in Nederland

**TABLE 3** Top 5 medications used during pregnancy trimesters according to 2016 risk classification system for drugs in pregnancy of the Dutch Teratology Information Service Lareb

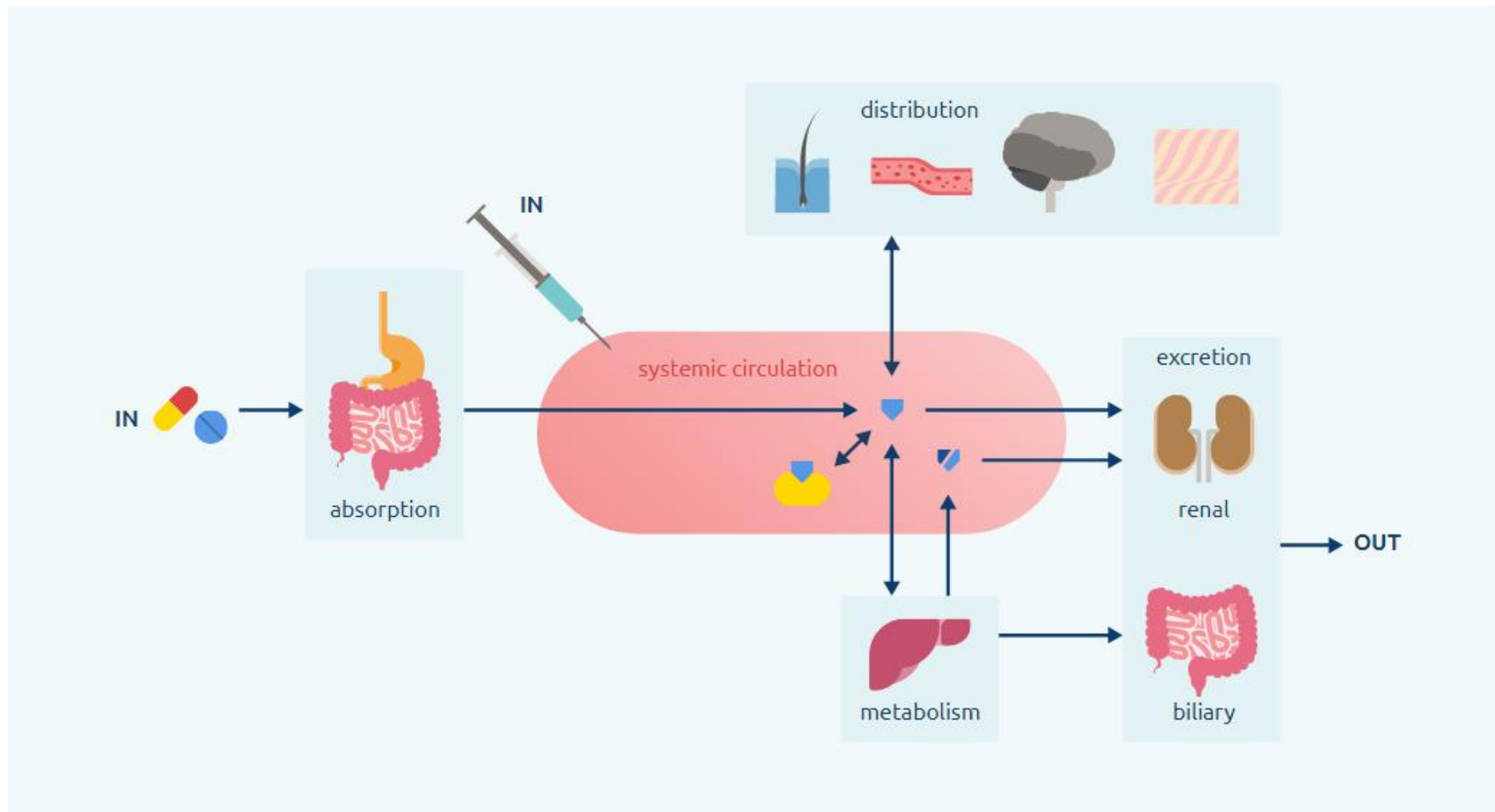
Medication (ATC) <sup>a</sup>	Preconception	First trimester	Second trimester	Third trimester	Medication (ATC) <sup>a</sup>	Preconception	First trimester	Second trimester	Third trimester
	N = 487 122	N = 487 122	N = 487 122	N = 483 799		N = 487 122	N = 487 122	N = 487 122	N = 483 799
	n (%)	n (%; change <sup>c</sup> )	n (%; change <sup>d</sup> )	n (%; change <sup>e</sup> )		n (%)	n (%; change <sup>c</sup> )	n (%; change <sup>d</sup> )	n (%; change <sup>e</sup> )
<b>Cat. 2: Pharmacological effects; require monitoring</b>					<b>Cat. 6: Unknown risk</b>				
#1. Temazepam (N05CD07)	6347 (1)	2402 (0.5; -62%)	2016 (0.4; -16%)	5328 (1; +166%)	#1. Desloratadine (R06AX27)	12 018 (2)	4855 (1.0; -60%)	2571 (0.5; -47%)	1721 (0.4; -33%)
#2. Oxazepam (N05BA04)	9781 (2)	3999 (0.8; -59%)	2774 (0.6; -31%)	2541 (0.5; -8%)	#2. Ketoconazole (D01AC08)	7046 (1)	3986 (0.8; -43%)	3367 (0.7; -16%)	2453 (0.5; -27%)
#3. Paroxetine (N06AB05)	5328 (1)	3756 (0.8; -30%)	2875 (0.6; -23%)	2529 (0.5; -11%)	#3. Levocetirizine (R06AE09)	9555 (2)	4382 (0.9; -54%)	2548 (0.5; -42%)	1666 (0.3; -34%)
#4. Betamethasone (D07AC01)	5338 (1)	2566 (0.5; -52%)	1901 (0.4; -26%)	1406 (0.3; -26%)	#4. Mometasone (R01AD09)	7372 (2)	4207 (0.9; -43%)	2773 (0.6; -34%)	1831 (0.4; -34%)
#5. Prednisolone (H02AB06)	3705 (0.8)	1644 (0.3; -56%)	1570 (0.3; -5%)	1487 (0.3; -5%)	#5. Cabergoline (G02CB03)	1291 (0.3)	448 (<0.1; -65%)	513 (0.1; +15%)	4098 (0.8; +704%)
<b>Cat. 3: Pharmacological effects; avoid (temporarily)</b>					<b>Medication without category assigned<sup>b</sup></b>				
#1. Nitrofurantoin (J01XE01)	23 101 (5)	10 851 (2; -53%)	14 904 (3; +37%)	9852 (2; -33%)	#1. Ferrous fumarate (B03AA02)	11 519 (2)	7465 (2; -35%)	24 705 (5; +231%)	45 553 (9; +86%)
#2. Ibuprofen (M01AE01)	25 081 (5)	6784 (1; -73%)	3216 (0.7; -53%)	2344 (0.5; -27%)	#2. Miconazole (G01AF04)	25 417 (5)	15 827 (3; -38%)	27 272 (6; +72%)	28 675 (6; +6%)
#3. Naproxen (M01AE02)	17 088 (4)	4472 (0.9; -74%)	1836 (0.4; -59%)	1358 (0.3; -26%)	#3. Amoxicillin (J01CA04)	23 321 (5)	11 769 (2; -50%)	20 160 (4; +71%)	19 530 (4; -2%)
#4. Acetylsalicylic acid (B01AC06)	842 (0.2)	2514 (0.5; +199%)	3174 (0.7; +26%)	2878 (0.6; -9%)	#4. Meclozine, combinations (R06AE55)	1439 (0.3)	27 419 (6; +1805%)	19 263 (4; -30%)	3140 (0.6; -84%)
#5. Promethazine (R06AD02)	1266 (0.3)	840 (0.2; -34%)	1167 (0.2; +39%)	1416 (0.3; +22%)	#5. Folic acid (B03BB01)	16 747 (3)	22 168 (5; +32%)	19 257 (4; -13%)	9521 (2; -50%)
<b>Cat. 4: Teratogenic effects; require monitoring</b>									
#1. Carbamazepine (N03AF01)	591 (0.1)	485 (<0.1; -18%)	474 (<0.1; -2%)	457 (<0.1; -3%)					
#2. Valproic acid (N03AG01)	589 (0.1)	446 (<0.1; -24%)	393 (<0.1; -12%)	367 (<0.1; -6%)					
#3. Propylthiouracil (H03BA02)	314 (<0.1)	373 (<0.1; +19%)	393 (<0.1; +5%)	289 (<0.1; -26%)					
#4. Lithium (N05AN01)	299 (<0.1)	271 (<0.1; -9%)	242 (<0.1; -11%)	259 (<0.1; +8%)					
#5. Thiamazole (H03BB02)	460 (<0.1)	258 (<0.1; -44%)	207 (<0.1; -20%)	139 (<0.1; -32%)					
<b>Cat. 5: Teratogenic effects; avoid (temporarily)</b>									
#1. Doxycycline (J01AA02)	17 909 (4)	3625 (0.7; -80%)	1704 (0.3; -53%)	1178 (0.2; -30%)					
#2. Minocycline (J01AA08)	1651 (0.3)	623 (0.1; -62%)	374 (<0.1; -40%)	315 (<0.1; -15%)					
#3. Valproic acid (N03AG01)	589 (0.1)	446 (<0.1; -24%)	393 (<0.1; -12%)	367 (<0.1; -6%)					
#4. Acenocoumarol (B01AA07)	510 (0.1)	347 (<0.1; -32%)	351 (<0.1; +1%)	288 (<0.1; -17%)					
#5. Enalapril (C09AA02)	391 (<0.1)	258 (<0.1; -34%)	193 (<0.1; -25%)	119 (<0.1; -38%)					

- + Voorkeur voor temazepam en oxazepam
- + NSAIDs tot 20 weken gebruik akkoord
- + Nitrofurantoin niet rond partus ivm risico hemolytische anemie

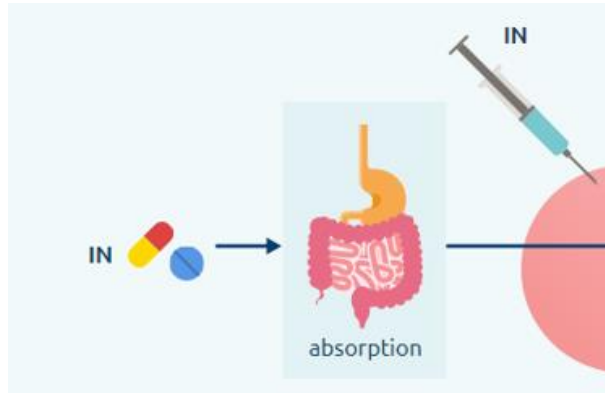


DEEL 2  
Farmacokinetiek

# Farmacokinetiek (ADME)

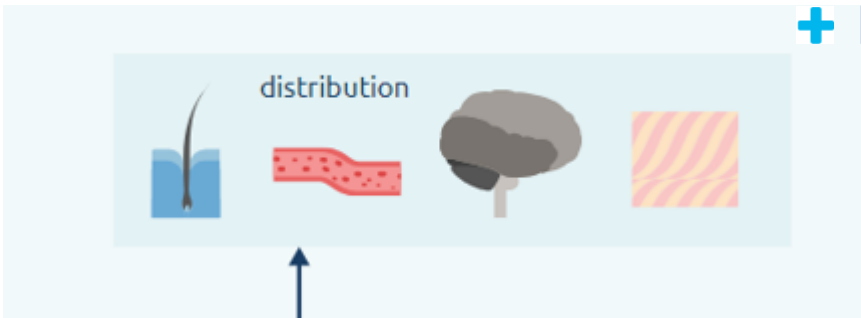


# Farmacokinetiek bij zwangeren



## + Absorptie

- ↓ door misselijkheid/braken en verminderde motiliteit darmen en stijging van de pH in maag door gebruik antacida / PPI's
- Echter, minimale invloed op werkzaamheid van geneesmiddelen

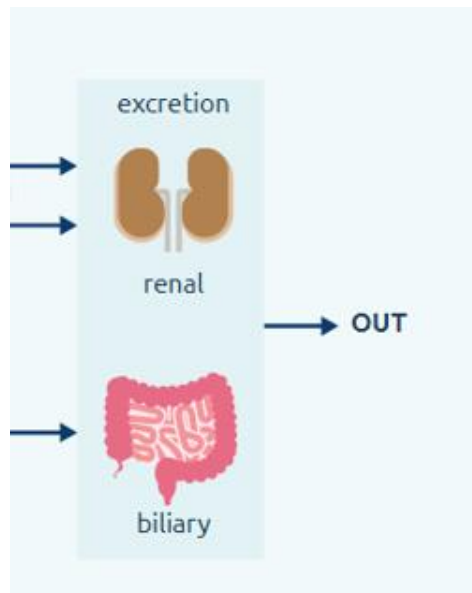
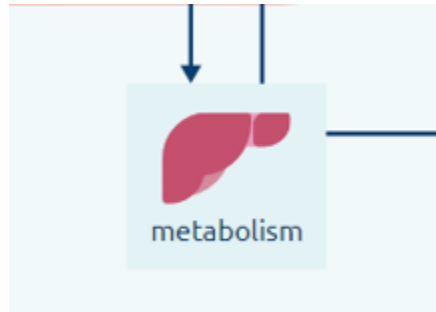


## + Distributie

- ↑ Lichaamswater (circa 8 liter) > toename verdelingsvolume
- ↓ Plasma-eiwit (tot wel 10 g/l)
  - Schijnbare daling van de concentratie van sterk plasma eiwit-gebonden farmaca zoals anti-epileptica
  - Totale spiegel daalt, maar vrije fractie kan ongewijzigd zijn door een nieuw evenwicht dat ontstaat > ten onrechte dosering verhogen op basis van totale spiegel



# Farmacokinetiek bij zwangeren




## + Metabolisme

- ↑ Toename van cardiac output > toename lever doorbloeding en maag-darmkanaal
- ↑ Lever-metabolisme, o.a. CYP3A4, 2D6 en 2C9 ↑

## + Excretie

- ↑ Bloed-flow door nieren neemt toe met 50% in 1e trimester en factor 2 in laatste trimester
- Bijv. T<sub>1/2</sub> amoxicilline gehalveerd.

***Toch worden doseringen tijdens zwangerschap weinig aangepast***



DEEL 3  
MDL & zwangerschap

# ECCO Reproduction and Pregnancy Consensus (Edition 2023)



**Table 1.** ECCO overview of risks of drugs during pregnancy and lactation.

Drug	During pregnancy	During lactation
Mesalazine	Low risk	Low risk
Sulphasalazine	Low risk	Low risk
Corticosteroids	Low risk	Low risk
Metronidazole	Low risk*	Avoid
Ciprofloxacin	Avoid in T1*	Low risk*
Thiopurines	Low risk	Low risk
Thiopurines + allopurinol	Limited data	Limited data
Ciclosporin	Low risk, limited data	Limited data
Tacrolimus		
Anti-TNF	Low risk	Low risk
Vedolizumab	Low risk, limited data	Low risk, limited data
Ustekinumab	Low risk, limited data	Low risk, limited data
Methotrexate	Contraindicated	Contraindicated
Thalidomide	Contraindicated	Contraindicated
Tofacitinib	Contraindicated	No data; avoid
Filgotinib	Contraindicated	No data; avoid
Ozanimod	Contraindicated	No data; avoid

## **Lareb informatie ciprofloxacin:**

Het gebruik van chinolonen wordt afgeraden vanaf het tweede trimester. Bij toediening aan juveniele dieren veroorzaken chinolonen kraakbeen- en gewrichtsafwijkingen. Er is bij de mens onvoldoende ervaring met het gebruik van chinolonen om een goede risico inschatting voor het tweede en derde trimester te kunnen maken.

Er zijn *geen* aanwijzingen dat het gebruik van ciprofloxacin in het eerste trimester een hoger risico op aangeboren afwijkingen geeft.

# TNF-alfablokkers tijdens de zwangerschap

- + 80 zwangere vrouwen met IBD tussen 2012 en 2014 gevolgd: 36 op adalimumab en 44 op infliximab
- + Bloedspiegels van de vrouwen, navelstrengbloed en elke 3 maanden bij de baby tot tnf-alfa remmer niet meer aantoonbaar

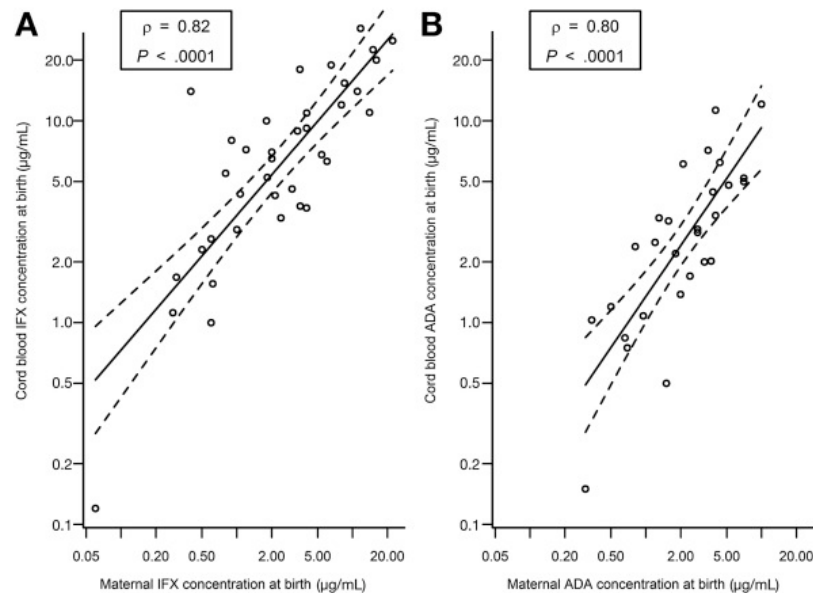


Figure 3 Correlations between cord blood and maternal concentrations of (A) infliximab and (B) adalimumab at birth.

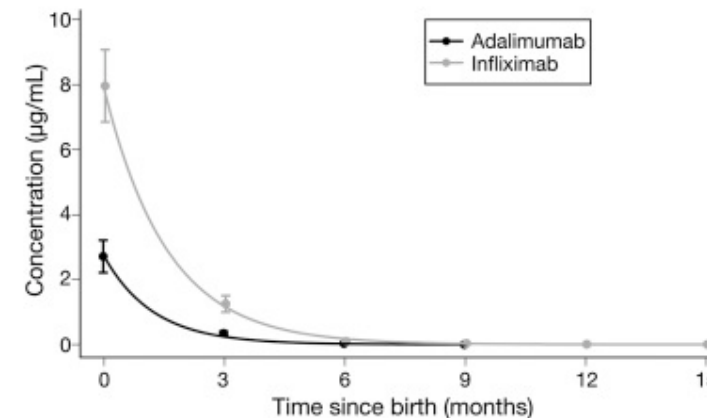


Figure 4 Mean ( $\pm$ SEM) and fitted neonatal clearance of adalimumab and infliximab.

# Corticosteroiden & TNF-alfablokker tijdens zwangerschap

## + TNF-alfablokker

- Veel onderzoek gedaan
- Niet meer afwijkingen en miskramen gevonden

+ Let op: Als de moeder tijdens een groot deel van de zwangerschap een TNF-alfablokker gebruikt, raadt men vaccinatie van het kind met een levend verzwakt vaccin de eerste maanden na de geboorte af.

- Per 1 januari 2024 bevat het Rijkvaccinatieprogramma het rotavirus vaccin (= een levend verzwakt vaccin).

## + Corticosteroiden

- Budesonide, beclometason en betamethason groot first-pass effect en worden slecht opgenomen uit het maagdarmkanaal.
- Rectaal beclometason en budesonide wordt nauwelijks opgenomen in het bloed.
- Predniso(lo)n en betamethason worden in de placenta grotendeels afgebroken >> echter verzadiging bij langdurig gebruik!

+ Bij de acute behandeling van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn tijdens de zwangerschap kunnen corticosteroiden worden toegepast.

+ *Let op:* bij chronisch gebruik in hogere doseringen, vergelijkbaar met >10 mg prednison per dag, is intra-uteriene groeivertraging mogelijk, toegenomen risico op vroeggeboorte & neonatale bijnierschorssuppressie

# Vastleggen zwangerschap in ziekenhuissysteem

- + Leg zwangerschap vast als contra-indicatie
- + Vergeet NIET om de verwachte einddatum in te voeren!!

▼ Details

Patiëntgegevens | Voorschrijfgegevens | Toedieningen | Historie | Verstrekkingsverzoeken

Aandoeningen

... Allergieën en bijwerkingen ...

CHLOORTHIAZIDE Ernstig (ongetypeerd)	✓
THIAZIDE-GROEP Ernstig (ongetypeerd)	✓

Toevoegen aandoening

Aandoening: ZWANGERSCHAP

Datum: 18-03-2024

Einddatum: \_-\_-

Arts:

Vervallen:

# Vragen?

+ Contact: Midas Mulder, ziekenhuisapotheker

+ Mail: [midas.mulder@haaglandenmc.nl](mailto:midas.mulder@haaglandenmc.nl)

bijwerkingen  
centrum **lareb**

Meld een bijwerking Contact

Het meld- en kenniscentrum voor een veilig gebruik van geneesmiddelen, vaccins en gezondheidsproducten

Zoek informatie over bijwerkingen van geneesmiddelen of vaccins en geneesmiddelgebruik rondom zwangerschap. Of meld een bijwerking!

meld een bijwerking zoek een bijwerking

Geneesmiddelgebruik rondom zwangerschap  
Bijwerkingen van vaccins  
Bijwerkingen van geneesmiddelen

zoek hier zoek hier zoek hier